

論文内容要旨

ω5-グリアジン欠損小麦を用いた
小麦アレルギー発症予防に関する研究

主指導教員：松尾 裕彰 教授

(医系科学研究科 病院薬剤学)

副指導教員：高野 幹久 教授

(医系科学研究科 医療薬剤学)

副指導教員：横大路 智治 准教授

(医系科学研究科 薬物療法開発学)

山田 行徳

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景・目的】

幼児期の積極的な食物摂取は、経口免疫寛容（OT）を誘導し食物アレルギーの発症を予防する。一方、生後間もない児においても食物アレルギーを発症している症例が報告されており、安易な食物摂取はアナフィラキシー症状を惹起する危険性がある。また、アトピー素因を有する児においては、積極的な食物摂取により経口感作が誘導され、食物アレルギーを発症するリスクもある。したがって、アレルギー症状の惹起や経口感作を誘導することなくOTを誘導するためには、主要抗原の含有量を低下させ、かつOT誘導能を有する低アレルゲン化食物を摂取することが望ましいと考えられる。我々は、小麦アレルギーの主要抗原の一つである ω 5-グリアジンを欠失した食用小麦（1BS-18H）を作出した。本研究では、1BS-18Hのアレルギー症状惹起能と感作能、OT誘導能を評価し、小麦アレルギーの発症予防における1BS-18Hの有用性を明らかにすることを目的とした。

【実験方法】

1BS-18Hのアレルギー症状惹起能は、 ω 5-グリアジン感作ラットにHokushin又は1BS-18Hグルテンを静脈内負荷した際の直腸温を測定する方法で評価した。 ω 5-グリアジンに対する1BS-18Hの感作能は、Hokushin又は1BS-18Hグルテンを免疫処置したラットに ω 5-グリアジンを静脈内負荷した際の直腸温を測定する方法で評価した。さらに、1BS-18Hの市販グルテンや ω 5-グリアジンに対するOT誘導能は、Hokushin又は1BS-18Hグルテンを5日間連日経口投与し、グルテン又は ω 5-グリアジンを皮下免疫処置した際の各グルテンコンポーネントに対する血漿中特異抗体価と各コンポーネントを静脈内負荷した後の直腸温を測定する方法で評価した。

【結果・考察】

最初に1BS-18Hのアレルギー症状惹起能を評価した。 ω 5-グリアジン感作ラットにHokushinグルテンを負荷した結果、アレルギー症状に伴う直腸温の低下が認められた。一方、1BS-18Hグルテンを負荷した場合には直腸温は変化しなかった。これらの結果は、 ω 5-グリアジン感作ラットにおいて、1BS-18HはHokushinよりもアレルギー症状惹起能が低いことを示している。この知見は、1BS-18Hが ω 5-グリアジンに感作された小麦アレルギー患者の代替食として有用であることを示唆している。次に1BS-18Hの ω 5-グリアジンに対する感作能を評価した。また、1BS-18Hグルテンを免疫処置したラットで ω 5-グリアジンの負荷による直腸温の低下が認められたが、その程度はHokushinグルテン感作したラットよりも軽度であった。これらの結果は、正常ラットにおいて、1BS-18HはHokushinよりも ω 5-グリアジンに対する感作能が低いことを示している。この知見は、アトピー素因を有する児が1BS-18Hを摂取しても、 ω 5-グリアジンに感作される危険性が低いことを示唆している。1BS-18Hの市販グルテンに対するOT誘導能を評価するため、グルテン免疫処置前のラットに溶媒のみ又は1BS-18Hグルテンを5日間連日経口投与した後、市販のグルテンを免疫処置した。その結果、溶媒のみを経口投与した非OTラットではグルテン特異IgEやIgG₁抗体価の上昇が確認されグルテン負荷により直腸温の低下が観察されたが、

Hokushinや1BS-18HグルテンによるOT誘導ラットではグルテン特異抗体価の上昇やグルテン負荷による直腸温の低下が観察されなかった。同様に、 ω 5-グリアジンに対するOT誘導能を評価した結果、Hokushinや1BS-18Hを5日間経口投与したラットでは、 ω 5-グリアジン特異抗体価の上昇や ω 5-グリアジン負荷による直腸温の低下が抑制された。1BS-18Hグルテンが ω 5-グリアジンに対するOTを誘導できた一因として、1BS-18H中の ω 5-グリアジンに類似したアミノ酸配列を有するグルテンコンポーネントが、交差反応により ω 5-グリアジンに対するOTを誘導したと考えられる。これらの結果は、1BS-18Hが市販グルテンや ω 5-グリアジンに対するOT誘導能を有していることを示している。

【結論】

本研究では、1BS-18Hの ω 5-グリアジン感作ラットにおけるアレルギー症状惹起能と ω 5-グリアジンに対する感作能が一般的な食用小麦であるHokushinよりも低いこと、1BS-18Hがグルテンや ω 5-グリアジンに対して、Hokushinと同程度のOT誘導能を有していることを明らかにした。これらの結果は、早期からの1BS-18Hの継続的な摂取が安全にOTを誘導し、小麦アレルギーの発症を予防できることを示唆する。